

Artigo
Original

2

Estudo Prospectivo Não-Randomizado e Multicêntrico Comparando Stents Farmacológicos com Stents Convencionais em Pacientes Multiarteriais

Prospective Non-Randomized Multicenter Study Comparing Pharmacological Stents
with Conventional Stents in Multi-Arterial Patients

Esmeralci Ferreira¹⁻⁵, Vitor Manuel Pereira Azevedo³, Cyro Vargues Rodrigues³, Alcides Ferreira Jr^{1,5},
Norival Romão^{2,3}, Cláudio Alberto Feldman², Bernardo Rangel Tura³, Camillo de Lellis Carneiro Junqueira⁵,
José Geraldo Amino^{2,3}, Mara Lucia Farias², Antonio Farias Neto², Denilson Campos de Albuquerque⁴, Denizar Araújo Vianna^{3,4}

Resumo

Fundamentos: A angioplastia em multiarteriais é segura no tratamento das coronariopatias.

Objetivo: Comparar stents farmacológicos (SF) e convencionais (SC) em pacientes multiarteriais.

Método: Avaliação prospectiva: 109 pacientes, outubro/2002 a setembro/2005: 72 do grupo SF e 37 do grupo SC.

Desfechos: óbito, reestenose clínica e a combinação de ambos.

Resultados: Seguimento: 24,6±9,5 meses. Havia 52 (72,2%) homens no SF e 24 (64,9%) no SC. Idade média: 66,2±10,5 (42 a 90) anos. Comorbidades foram mais presentes no SF. Sem eventos: 60 (83,3%) pacientes do SF e em 28 (75,6%) do SC (p=0,34). Angina: 8 (11,1%) pacientes do SF e em 7 do SC (18,9%) (p=0,26); reestenose clínica em 4 (5,5%) do SF e em 7 (18,9%) do SC (p=0,02). Apenas no SF houve lesões "de novo" (n=4; 5,5%). Houve 3 (4,4%) óbitos cardíacos no SF e 2 (5,4%) no SC (p=0,96). Os SF foram superiores em relação à reestenose (p= 0,02) e eventos combinados (p=0,0437), porém não em relação aos óbitos (0,96). Curva Kaplan-Meier: óbito mostrou sobrevida geral de 0,96 em um e 0,95 em três anos (p=0,52). Na reestenose, a sobrevida sem eventos foi 0,94 em um e 0,89 em três anos (p=0,27). Desfecho combinado: sobrevida sem eventos foi 0,90 em um e 0,85 em três anos, tendendo a ser favorável ao SF (p=0,07).

Conclusão: Os SF são superiores em relação ao número de reestenoses e eventos combinados ocorridos. Analisando-se o tempo necessário ao evento, o desfecho

Abstract

Background: Angioplasty in multi-arterial patients is safe in the treatment of coronariopathies.

Objective: To compare pharmacological (SF) and conventional (SC) stent outcomes in multi-arterial patients.

Methods: Prospective analysis of 109 patients between October 2002 and September 2005, with 72 in the pharmacological group and 37 in the SC group.

Outcomes: death, clinical restenosis and the combinations of both.

Results: Follow-up for 24.6±9.5 months, with 52 (72.2%) pharmacological and 24 (64.9%) conventional males; age: 66.2±10.5 (42-90) years. Preceding conditions: diabetes, infarct and surgery were those most present in the pharmacological group; no events in 60 (83.3%) pharmacological patients and 28 (75.6%) conventional patients (p=0.34); angina in 8 (11.1%) pharmacological patients and 7 conventional patients (18.9%) (p=0.26); clinical restenosis in 4 (5.5%) pharmacological patients and 7 (18.9%) conventional patients (p=0.02). New lesions appeared only in the pharmacological group (n=4 5.5%), with 3 (4.4%) cardiac deaths among pharmacological patients and 2 (5.4%) conventional patients (p=0.96). Pharmacological patients were superior for restenosis (p=0.02) and combined events (p=0.0437), although not for deaths (0.96). The Kaplan-Meier curve for deaths showed a general survival rate of 0.96 in one year and 0.95 in three years (p=0.52). The survival rate with no restenosis events was 0.94 in one year and 0.89 in three years (p=0.27). For the combined outcomes, the survival rate with no events was 0.90 in one year and 0.85 in three years, tending to be favorable for the pharmacological group (0.07).

¹ Clínica Status Cor - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

² Prontocor - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

³ Instituto Nacional de Cardiologia / MS - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

⁴ Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

⁵ Hospital Mario Lioni (Rede ESHO) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

combinado, o óbito e a reestenose, estes tenderam a ser favoráveis aos SF.

Palavras-chave: Angioplastia coronariana, Stents farmacológicos, Coronariopatia multiarterial, Doença arterial coronariana

Conclusion: Pharmacological stents are superior for the number of restenosis and combined events occurred. Analyzing the time required for the event, combined outcome, deaths and restenosis; they tended to be favorable for the pharmacological stents.

Keywords: Coronary angioplasty, Pharmacological stents, Multiartery coronariopathy, Coronary arterial disease

Introdução

Graças às novas técnicas de revascularização percutânea, o uso dos stents coronarianos em pacientes multiarteriais passou a ser usado de forma cada vez mais segura¹⁻³. Apesar de os resultados iniciais com os stents serem favoráveis, a reestenose e os custos mantiveram-se como as principais limitações à angioplastia⁴.

Com advento dos stents farmacológicos, a diminuição da reestenose permitiu que os resultados tardios se tornassem equivalentes aos da cirurgia⁵. O estudo ERACI III, comparando ATC, cirurgia e stents farmacológicos, demonstrou resultados superiores em um ano, em relação à ausência de eventos a favor dos SF, mesmo tratando pacientes mais graves: ATC – 78%; cirurgia – 80,5% e SF – 88%⁶. Apesar do bom resultado, o custo dessa utilização ainda impede a ampliação do seu uso. Entretanto, a indicação da ATC está relacionada à possibilidade de abordagem das lesões ou devido à contra-indicação da terapêutica cirúrgica.

A escolha dos stents (farmacológicos ou convencionais) é pautada nas características das lesões e na presença de comorbidades. A impossibilidade no uso continuado dos derivados tienopiridínicos também influencia na escolha. Sendo assim, observa-se que mesmo com a superioridade dos stents farmacológicos, há vários limitantes que ainda impõem o uso dos stents convencionais.

Este estudo tem o objetivo de comparar os resultados hospitalares e tardios em pacientes submetidos à estratégia de implante de stents farmacológicos e convencionais em pacientes multiarteriais. Os desfechos estudados são: óbito, reestenose clínica e a combinação de ambos.

Metodologia

Neste estudo de amostra não-selecionada foram avaliados, de forma prospectiva, 109 pacientes multiarteriais submetidos à ATC. Os pacientes foram estratificados em dois grupos: 72 no grupo dos stents farmacológicos (SF) e 37 no grupo dos stents convencionais

(SC). Todos foram tratados de forma eletiva em instituições privadas da cidade do Rio de Janeiro. No SF foram utilizados os stents *Cypher* (rapamicina) e *Taxus* (paclitaxel) e no SC foram usados exclusivamente os stents do tipo *Express*. Os pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e choque cardiogênico foram excluídos. Foram classificados e tratados os pacientes com angina estável e os com IAM sem supradesnível do segmento ST⁷. A abordagem foi realizada em pacientes com lesões obstrutivas acima de 70% e com envolvimento em mais de uma artéria. Todas as avaliações e classificações angiográficas⁸ foram realizadas por mais de um observador, sendo usados os critérios subjetivos e a análise quantitativa computadorizada. O critério de sucesso usado foi lesão residual abaixo de 30% da luz, para cada lesão, e ausência de morte ou IAM durante e no pós-procedimento imediato.

A indicação do procedimento percutâneo seguiu a recomendação do cardiologista clínico, e os pacientes foram aceitos para intervenção após uma avaliação multidisciplinar com intervencionistas e cirurgiões. Vários pacientes, com indicação cirúrgica clássica, foram abordados por ATC por apresentarem alto risco para a correção cirúrgica.

A indicação dos stents farmacológicos se deu em uma ou mais destas características de lesões complexas: lesões longas, ostiais, vasos finos, bifurcações, vasos derradeiros, oclusões crônicas, lesões em safenas ou em mamária, lesões em descendente anterior e tronco coronariano. Nos pacientes diabéticos e renais crônicos o uso dos SF também foi preconizado. No SF, 32 (44,4%) pacientes apresentavam indicação para cirurgia de revascularização miocárdica, mas pela presença de comorbidades ou mesmo por recusa dos pacientes para essa indicação, eles migraram para o tratamento com stents farmacológicos.

Os SC foram usados em pacientes com lesões favoráveis ao seu implante (lesões focais em artérias com diâmetro acima de 3,5mm), ou na impossibilidade do uso dos SF devido aos custos. Da mesma forma, não foram usados SF em pacientes com impossibilidade financeira de uso do clopidogrel por longo prazo, ou com dificuldades

de adesão a essa terapia. Doze (32,4%) pacientes deste grupo apresentavam indicação para o uso de stents farmacológicos, mas exatamente pelos motivos apresentados os mesmos não foram implantados.

Na fase intra-hospitalar, foram avaliados os eventos: angina, morte, IAM e oclusão subaguda. Os pacientes com angina estável foram medicados com clopidogrel, 75mg via oral, diariamente, nos sete dias que antecederam o procedimento. Nas anginas instáveis, usou-se a dose de ataque de clopidogrel (300mg) caso o procedimento fosse realizado no mesmo dia do diagnóstico. O uso de tirofiban ou abciximab ficou a critério do cardiologista intervencionista. Todos os pacientes foram orientados para o uso de clopidogrel (75mg) por um período mínimo de três meses, para os que receberam SC e, no mínimo por um ano, para os que receberam SF.

O acompanhamento tardio foi realizado por meio de contato telefônico ou telegrama para os pacientes ou mesmo contato com o médico assistente. Na evolução, foram avaliadas: morte, reestenose clínica e a combinação de ambos. A reestenose clínica foi considerada quando houve retorno da sintomatologia ou na presença de provas isquêmicas positivas.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa Epi Info 6.04 do CDC (*Centers for Disease Control & Prevention*) e o programa *Statistica 6.0* da *Statsoft Inc*. Os dados dicotômicos foram avaliados pelo teste do qui-quadrado e, quando aplicado, foi calculado o intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os dados descritivos foram expressos em média±desvio-padrão (DP) e faixa de valores, sendo analisados pelo

teste t de Student. As curvas de sobrevida para os dois grupos foram construídas pelo método de Kaplan-Meier (KM) e comparados pelo teste de log-rank para diferenciar grupos. Todos os testes foram bicaudais. Foi utilizado $\alpha=0,05$ e $\beta=0,80$.

Aspectos Éticos

O estudo obteve a autorização da Comissão de Ética em Pesquisa para a sua realização. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar do estudo.

Resultados

Dos 109 pacientes, 72 utilizaram stent farmacológico (SF) e 37 stent convencional (SC). Havia 52 (72,2%) homens no SF e 24 (64,9%) no SC ($p=0,45$). Não houve diferença de idade entre os dois grupos, sendo a média $66,2\pm 10,5$ (42 a 90) anos. As características clínicas foram similares nos dois grupos e podem ser observadas na Tabela 1. O infarto prévio ocorreu em 39 (41,6%) no SF e em 6 (16,2%) no SC ($p=0,007$) e a revascularização prévia ocorreu em 32 (44,4%) no SF e em 1 (2,7%) no SC ($p<0,001$) (Tabela 1).

As artérias descendente anterior, direita e circunflexa foram as mais freqüentemente abordadas nos dois grupos, sem diferenças entre eles. Entretanto, o SF tratou mais lesões em tronco coronariano, safena e mamária (Tabela 2) e também abordou um maior número de lesões do tipo B2 e C (Tabela 3). A função ventricular foi moderada ou gravemente comprometida em um maior número de pacientes do SF: 41 (51,9%) vs 13 (35,1%) ($p=0,09$), embora este dado não tenha

Tabela 1
Fatores de risco, apresentação clínica e comorbidades na população estudada

	Grupo farmacológico (SF) (n=72)		Grupo convencional (SC) (n=37)		p
	n	%	n	%	
Masculino	52	72,2	24	64,9	0,45
Hipertensão	61	84,7	33	89,1	0,57
Dislipidemia	45	62,5	23	62,1	0,99
Obesidade	21	29,2	7	18,9	0,26
Sedentarismo	41	56,9	15	40,5	0,09
Tabagismo	8	11,1	7	18,9	0,25
História familiar	31	43,1	10	27,0	0,10
Diabetes	35	48,6	5	13,5	0,0004
Angina estável	38	52,7	22	59,5	0,55
SCA	34	47,2	15	40,5	0,49
Infarto prévio	30	41,6	6	16,2	0,007
CRM prévia	32	44,4	1	2,7	<0,001

SCA=síndrome coronariana aguda; CRM=cirurgia de revascularização miocárdica

alcançado significância estatística. Não houve diferença entre os dois grupos na média do diâmetro dos stents implantados: SF=2,59 e SC=2,80 (p=0,32). A média do somatório do comprimento dos stents foi superior no SF (52,0mm vs 39,0mm, p=0,01). No período hospitalar não houve morte cardíaca ou presença de oclusão trombótica aguda.

O seguimento clínico mostrou 60 (83,3%) pacientes sem eventos no SF e 28 (75,6%) no SC (p=0,34). Houve 8 (11,1%) quadros de angina no SF e 7 (18,9%) no SC (p=0,26). O óbito cardíaco ocorreu em 3 (4,4%) no SF e em 2 (5,4%) no SC (p=0,96). A reestenose esteve presente em 4 (5,5%) pacientes no SF e em 7 (18,9%) no SC (p=0,02). Os SF foram superiores nos eventos combinados (óbito ou reestenose) (p=0,0437). Quatro

(5,5%) pacientes do SF, com quadro de angina, apresentaram progressão da doença (lesão “de novo”) em outros seguimentos. Não houve lesão “de novo” no SC (Tabela 4). Duas (2,7%) reestenoses do SF foram tratadas com nova ATC, uma foi tratada clinicamente e outra por cirurgia. Ao se estudar o tempo necessário ao evento, a curva de Kaplan-Meier para óbito mostrou sobrevida geral de 0,96 em um ano e 0,95 em três anos, sem diferenças entre os grupos (p=0,52). Na reestenose, a sobrevida geral livre de eventos foi de 0,94 em um ano e 0,89 em três anos, sem diferenças entre os grupos (p=0,27). No desfecho combinado, a sobrevida geral livre de eventos foi de 0,90 em um ano e 0,85 em três anos, apresentando uma discreta tendência favorável ao stent farmacológico (0,07) (Figuras 1 a 3).

Tabela 2
Artérias abordadas nas angioplastias

Artérias	Grupo Farmacológico 155 artérias		Grupo Convencional 78 artérias		p
	n	%	n	%	
Descendente anterior	43	27,4	30	38,4	0,09
Coronária direita	43	27,4	26	33,3	0,34
Circunflexa	47	30,3	16	20,5	0,10
Diagonal	8	5,1	6	7,7	0,36
Enxerto de safena	9	5,8	0	-	0,03
Artéria mamária	1	0,6	0	-	0,37
Tronco coronariano	4	2,6	0	-	0,12

Tabela 3
Tipos de lesões encontradas na população estudada

Tipos de lesões	Grupo Farmacológico (SF)		Grupo Convencional (SC)		p
	n	%	n	%	
Tipo A	46	29,1	36	45,5	0,01
Tipo B 1	37	23,4	25	31,6	0,14
Tipo B 2	43	27,2	12	15,1	0,04
Tipo C	32	20,2	6	7,6	0,01
Total (lesões)	158		79		

Tabela 4
Seguimento clínico da população estudada

Seguimento	Grupo Farmacológico (SF) – n=72		Grupo Convencional (SC) – n=37		p
	n	%	n	%	
	Livre de eventos	60	83,3	28	
Angina pectoris	8	11,1	7	18,9	0,26
Óbito cardíaco	3	4,4	2	5,4	0,96
Óbito não-cardíaco	1	1,4	0	-	0,54
Reestenose	4	5,5	7	18,9	0,02
Lesão “de novo”	4	5,5	0	-	0,17
ATC em reestenose	2	2,7	2	5,4	0,60
Cirurgia na reestenose	1	1,4	2	5,4	0,19
Trat clín da reestenose	1	1,4	3	9,3	0,54

Trat clín da reestenose=tratamento clínico da reestenose; ATC=angioplastia transluminal coronariana

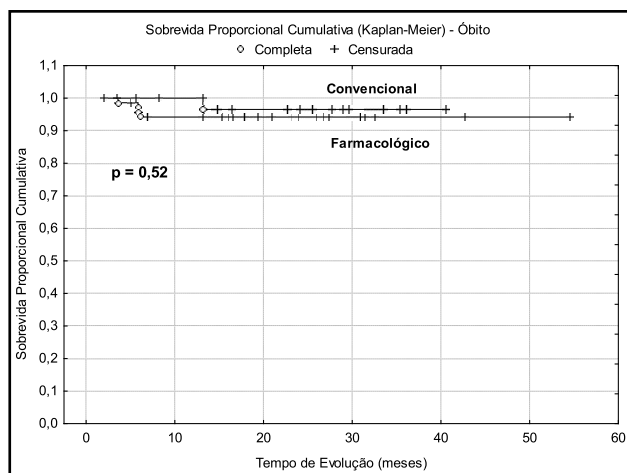


Figura 1
Curva de Kaplan-Meier para óbito da população estudada

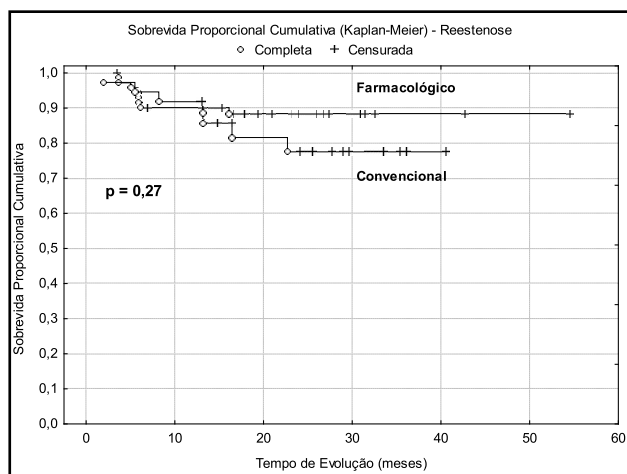


Figura 2
Curva de Kaplan-Meier para reestenose da população estudada

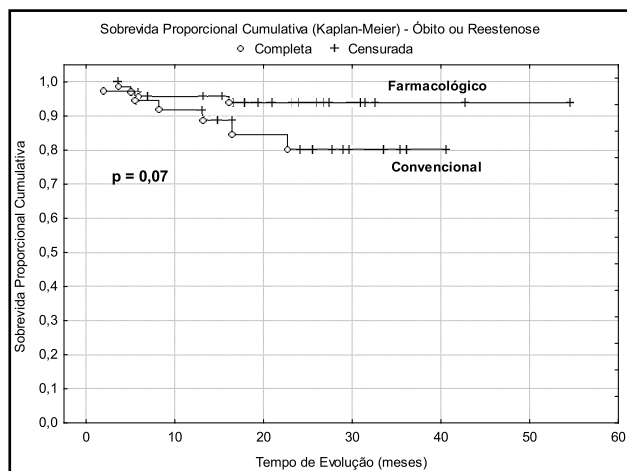


Figura 3
Curva Kaplan-Meier para óbito ou reestenose da população estudada

Discussão

Esta coorte de pacientes não selecionados permitiu estabelecer a relevância da intervenção percutânea nos pacientes multiarteriais para ambos os grupos. A análise comparativa dos dois grupos mostrou que, em pacientes com doença coronariana complexa, os resultados são satisfatórios, com 83,3% de pacientes livres de eventos no SF e 75,6% no SC. No SF, os pacientes apresentaram maiores comorbidades e com artérias e lesões mais complexas e com maior comprometimento da função ventricular.

A taxa de eventos de 24,4% para o grupo dos stents convencionais é mais elevada do que as encontradas no estudo RESEARCH⁹ (14,8%), também em pacientes do mundo real, mas nesta casuística este fato se justifica pelo alto número de pacientes (44,4%) que teriam primariamente a indicação do uso dos stents farmacológicos, mas que por diversas situações não foi possível. A taxa global de eventos de 20,8% para os pacientes do SF, apesar de ser um pouco mais elevada do que as encontradas em estudos do mundo real, explicam-se por uma taxa de 5,5% de lesões “de novo”.

A taxa de mortalidade cardíaca foi superposta nos dois grupos, demonstrando que não existe superioridade dos stents farmacológicos em relação aos convencionais em relação ao óbito tardio (4,4% vs. 5,4%). Entretanto, no quesito reestenose, a despeito da população que os stents farmacológicos abordaram, os resultados foram superiores.

Os pacientes que apresentaram reestenose tiveram este evento em apenas um vaso. Duas das quatro reestenoses do SF foram tratadas por uma nova ATC. A conduta nestes eventos foi o implante de um stent farmacológico diferente do usado na primeira ATC. Entre as sete reestenoses do SC, duas foram tratadas com stents farmacológicos. No tratamento das reestenoses dos stents convencionais, a opção foi pela utilização dos stents com rapamicina (*Cypher*).

Nesta casuística não houve trombose tardia, em nenhum dos grupos, mesmo com a rotina clássica do uso da associação clopidogrel e aspirina. Todavia, nos pacientes multiarteriais, a rotina de antiplaquetários foi modificada. Atualmente, preconiza-se o uso desses fármacos por um período mínimo de um ano, independente do tipo de stent empregado, e aos pacientes com diabetes, lesões de bifurcação, insuficiência renal ou altamente complexas, sugere-se o uso ininterrupto da medicação¹⁰.

Recentemente, os resultados do acompanhamento de três anos do estudo ARTS III, no grupo dos stents farmacológicos, mostraram 80,6% de pacientes livres dos eventos morte, infarto e nova revascularização. Não houve diferença para os eventos do grupo cirúrgico (83,8%), mas foi superior aos pacientes do grupo dos SC (66%)⁵. Os resultados do estudo ARTS III¹¹ com os SF são semelhantes aos do presente estudo, embora os pacientes com SC tenham apresentado mais eventos, provavelmente pela seleção dos pacientes na presente casuística.

É notório que os pacientes multiarteriais são na essência mais complexos do que os uniarteriais, mas os resultados hospitalares e tardios demonstram a alta segurança que o tratamento percutâneo promove para esses pacientes. Apesar dos novos avanços, estudos comparativos randomizados e envolvendo um número maior de pacientes serão necessários para determinar o real benefício dos SF nos pacientes multiarteriais.

Limitações do Estudo

As limitações do estudo estão relacionadas à não-randomização dos pacientes, à impossibilidade de reavaliação angiográfica de todos os pacientes e ao número limitado da amostra. Entretanto, por ser um estudo em que todos os pacientes foram devidamente localizados, a amostra estudada permitiu avaliar a sintomatologia, reestenose clínica e mortalidade nos dois grupos.

Conclusão

No tratamento dos pacientes multiarteriais, os stents farmacológicos são superiores em relação à proporção de reestenoses e de eventos combinados ocorridos. Entretanto, quando se considera o tempo necessário ao evento, apenas o desfecho combinado (óbito e reestenose) apresentou tendência favorável ao SF.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. SOS investigators. Coronary artery versus percutaneous coronary intervention of stent implantation in patients with multivessel coronary disease (the Stent or Surgery trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360:965-70.
2. Serruys PW, Ungen F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease (ARTS) trial. *N Engl J Med*. 2001;344:1117-124.
3. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, et al. Argentine randomized study. Coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI III): 30-day and one-year follow-up results. ERACI III Investigations. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:51-58.
4. Abizaid AA, Costa MA, Centemero M, et al. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the arterial revascularization therapy study (ARTS) trial. *Circulation*. 2001;104:533-38.
5. Macaya C, Garcia-Garcia M, Colombo A, et al. One year result in coronary intervention in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. Sirolimus stent versus CABG and bare metal stent. Insights from ARTS II and ARTS I. Rotterdam Nov. 2006. [cited 2007 Jun 28]. Available from: <<http://www.europcronline.com/eurointervention>>
6. Rodriguez A, Maree A, Grinfeld L, et al. Revascularization strategies of coronary multivessel disease in the drug stent era; one year follow up results of ERACI III. [cited 2007 Jun 28]. Available from: <<http://www.europcronline.com/eurointervention>>
7. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina / non ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
8. Ambrose JA, Winters SL, Stern A. Angiographic morphology and pathogenesis of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:609-16.
9. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world". The Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Registry. *Circulation*. 2004;109:190-95.
10. Kuchulacanti PK, William WC, Torguson R, et al. Correlates and Long-Term outcomes of Angiographically Proven Stent Thrombosis With sirolimus and Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation*. 2006; 113: 1108-113.
11. Serruys PW, Ungen F, Sousa JE, et al. Percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the arterial revascularization therapy study (ARTS). [cited 2007 June 28]. Available from: <<http://www.j-circ.or.jp/english/sessions/reports/serruys.htm>>